3 - Quá trình phân bố.

Mục tiêu:

1. Tb đặc điểm, ý nghĩa của sự liên kết thuốc với protein huyết tương với tác dụng và dđh của thuốc.

2. Tb các đ/n, công thức tính và giải thích được ý nghĩa của Vd.

3. Pt các yếu tố ảnh hưởng đến pbố thuốc vào các mô trong cơ thể.

4. Tb đặc điểm phân bố thuốc vào 1 số tổ chức đặc biệt: Hàng rào máu não, hàng rào nhau thai. Pt ý nghĩa hiện tượng trên trong sử dụng thuốc.

5. Tb hiện tượng tái phân bố. Ý nghĩa của hiện tượng trên với tác dụng của thuốc.

Đại cương:

- Phân bố là quá trình v/c thuận nghịch dược chất từ tuần hoàn chung đến các mô (cơ quan, tổ chức).

- Tốc độ và mức độ phân bố thuốc phụ thuộc vào các yếu tố sau:

+ Tỷ lệ liên kết của thuốc với protein huyết tương: Chỉ dạng tự do mới được phân phối.

+ Khả năng thấm của thuốc (vận chuyển thuốc vào mô):

- Đặc tính lý hóa của thuốc: Tính tan trong lipid để khuếch tán vào mô.
- Cấu trúc mao mạch của mô.
- Ái tính đặc biệt với các tổ chức.

+ Độ tưới máu của tổ chức: Mô nào có lưu lượng máu cao sẽ nhận được nhiều thuốc.

I. Các yếu tố ảnh hưởng đến phân bố thuốc.

1. Liên kết của thuốc với protein huyết tương.

1.1. Đặc điểm lk thuốc với protein huyết tương:

+ Loại protein gắn: Chủ yếu là albumin, số ít là globulin.

+ Thường thuận nghịch, khi n/độ thuốc dạng tự do trong huyết tương giảm, thuốc từ dạng lk được giải phóng ra dưới dạng tự do và ngược lại. Ở dạng lk, thuốc không có tác dụng (phân tử lớn không qua được thành mao mạch đến t/chức), chỉ dạng tự do mới có td (có thể coi dạng lk là phần dự trữ của thuốc trong cơ thể). Khả năng lk mạnh yếu tùy thuốc (lk mạnh >75%, lk yếu <30%, lk TB).

+ Không có tính đặc hiệu, nhưng do vị trí lk có giới hạn nhất định nên khi dùng đồng thời 2 thuốc có thể có cạnh tranh liên kết (đặc biệt khi 2 thuốc có chênh lệch lớn về ái lực vóid protein huyết tương). Thuốc 1 có ái lực lớn vs pro sẽ lk mạnh làm tăng g/phóng thuốc 2 dưới dạng tự do → nđộ thuốc 2 tăng cao trong máu → Tăng t/dụng, tăng độc tính của thuốc 2. Vd: sử dụng đồng thời tolbutamid và phenylbutazon: Phenylbutazon có khả năng lk cao vs pro huyết tương (98%) → tranh chấp protein → nồng độ tolbutamid dạng tự do tăng cao hơn bình thường → hạ đường huyết đột ngột

+ 1 số TH bệnh lý/sinh lý, số lượng và chất lượng pr huyết thay đổi → Thay đổi sự gắn thuốc vào pr.

1.2. Ý nghĩa của lk thuốc – protein huyết tương

- Ý nghĩa liên quan đến dược động học:

+ Chỉ dạng tự do mới có tác dụng, dạng liên kết thì không.

+ Thuốc liên kết mạnh với protein huyết tương (HT) → Vd nhỏ, thải trừ chậm, thời gian tồn lưu lâu.

+ Thuốc liên kết yếu với protein HT →Vd lớn, thải trừ nhanh.

- Ý nghĩa liên quan đến tác dụng dược lý – điều trị: Tương tác thuốc do cạnh tranh lk: Đk để tương tác này có ý nghĩa trên lâm sàng:

+ Thuốc gắn mạnh với protein huyết tương (>90%). Thuốc có ái lực cao với protein huyết tương: các acid yếu thường gắn với albumin.

+ Vd bé → Thuốc chủ yếu ở huyết tương, ít ở mô.

+ Thuốc có khoảng điều trị hẹp (I): Thuốc kháng vit K, chống động kinh, sulfamid hạ đường huyết.

- $I = LD_{50}/ ED_{50}$
- Bình thường, chọn thuốc có $I \geq 10$ là an toàn.
- Nhiều thuốc I ~ 2 → Liều đtrị gần vs liều gây độc (gây độc ngay vs liều đtrị).

2. Khả năng thấm của thuốc (vận chuyển thuốc vào mô)

2.1. Đặc tính lý hóa của thuốc: Tính tan trong lipid, kích thước phân tử.

2.2. Cấu trúc mao mạch của mô, tính thấm của màng.

2.3. Ái tính đặc biệt với các tổ chức

- Nơi đó sinh t/dụng: NSAIDs - ổ viêm, thuốc ngủ gắn vào TKTW, iod gắn vào tuyến giáp…

- Nơi đó không sinh t/dụng → Độc tính:

+ Tetracyclin – Ca^{++} ở xương, răng → Tổn thương xương, men răng. CCĐ trẻ em < 8 tuổi

+ Quinolon – sụn tiếp hợp → Tổn thương sụn, đứt gân (gân asin). CCĐ trẻ em < 18 tuổi

+ Kháng sinh aminosid – vỏ thận, ốc tai, tiền đình → Ù tai, điếc.

+ Phenothiazin/Chloroquin – melanin của võng mạc, da → Độc tính trên võng mạc.

3. Tưới máu của tổ chức.

- Tưới máu tốt: Phổi, gan, thận, não, tim…

- Ít được tưới máu: Cơ, da, xương, mô mỡ…

=> Mô nào tưới máu cao → Thuốc phân bố đến đó càng nhanh đồng thời thuốc đi ra khỏi đó cũng nhanh và ngược lại.

II. Hiện tượng tái phân bố

- Là hiện tượng thuốc được hấp thu nhanh chóng lên não, tới ngưỡng nồng độ đủ để có tác động trên TKTW, sau đó do chênh lệch nồng độ giữa não và các cơ quan khác lớn mà thuốc được p/bố lại tới các cơ quan đó → nồng độ thuốc ở não giảm → thuốc hết t/dụng trên TKTW.

- Ý nghĩa của hiện tượng tái phân bố: Khi nồng độ thuốc trong huyết tương giảm, nồng độ thuốc mô cơ, mô mỡ cao → Tái phân bố ngược từ mô dự trữ vào máu đến não nhưng không đạt nồng độ gây mê. Nếu BN tỉnh, đưa liều thiopental tiếp theo, nếu bằng liều đầu → Nguy cơ quá liều => Những liều sau luôn < liều đầu, liều cho người gầy < liều cho người béo.

- Vd: Thiopental có hệ số phân bố lipid/nước cao → thuốc tích lũy lượng lớn ở mô mỡ → t/dụng mê nhanh, ngắn khi dùng 1 liều (do đc tái p/bố từ não đến mô mỡ và tích lũy nhiều tại đây), nhưng t/dụng kéo dài khi dùng lặp lại. Ví dụ tương tự: thuốc an thần gây ngủ: phenobarbital…

III. Phân bố thuốc vào các tổ chức đặc biệt.

1. Hàng rào máu não.

- Đặc điểm của hàng rào máu não:

+ Các tế bào nội mô của mao mạch não và dịch não tủy được gắn kết khít với nhau, không có các khe như mao mạch của các tổ chức khác.

+ Mao mạch não còn được bao bọc bởi lớp tế bào hình sao dày đặc nên các chất có nguồn gốc ngoại sinh khó thấm vào não và dịch não tủy.

+ Diện tích tiếp xúc với mạch máu lớn, mức độ tưới máu cao.

- Các thuốc vào não, dịch não tủy theo nhiều cơ chế:

+ Khuếch tán thụ động:

- Thuốc thân lipid dễ dàng thấm qua (thiopental).
- Thuốc phân cực, thân nước khó thấm (gentamicin, penicillin).
- Thuốc ở dạng liên kết, dạng ion không thấm.
- Tính thấm thay đổi theo tình trạng sinh lý (trẻ em), bệnh lý (viêm màng não).

+ Vận chuyển tích cực nhờ chất mang: levodopa, glucose…

+ Bơm tống thuốc (Pgp): Thuốc qua được hàng rào mãu não vẫn có thể bị tống ra ngoài bởi bơm tống thuốc (protein vận chuyển trên màng não).

- Ý nghĩa:

+ Tác dụng ngoại biên hoặc trung ương, TDKMM của 1 số nhóm thuốc phụ thuộc vào k/năng đi qua hàng rào máu não. Vd: TDKMM khác nhau giữa thuốc kháng histamin thế hệ 1 và 2: Thuốc thế hệ 1 có thể qua HRMN → ức chế TKTW ngay ở liều đtrị → buồn ngủ.

+ Đtrị viêm màng não: Cephalosporin thế hệ 3 và 4

2. Rau thai.

- Đặc điểm của hàng rào rau thai:

+ Gồm lớp hợp bào lá nuôi, nhung bào đệm và nội mô các mao mạch rốn.

+ Rất mỏng, bề dày: 25µm (cuối 2 - 6µm), diện tích trao đổi lớn, lưu lượng máu cao, hệ thống vận chuyển phong phú**.**

=> Các thuốc dễ đi qua hàng rào nhau thai.

- Ý nghĩa: Trong thời kỳ mang thai, người mẹ cần thận trọng khi dùng thuốc để tránh ảnh hưởng xấu đến thai nhi. Vd: đtrị rối loạn glucose huyết cho PN có thai (đái tháo đường thai kỳ), chỉ được dùng Insulin do Insulin là polypeptid có KLPT lớn, không đi qua đc hàng rào nhau thai.

IV. Thông số dược động học đặc trưng của quá trình phân bố: Thể tích phân bố (Vd):

- Định nghĩa: Là thể tích giả định của dịch cơ thể mà thuốc có trong cơ thể phân bố với nồng độ bằng nồng độ thuốc trong huyết tương.

- V_d phụ thuộc vào nhiều yếu tố: pKa thuốc, lk thuốc – protein huyết tương, hệ số phân bố lipid/nước…trạng thái bệnh lý, lứa tuổi…

- Ý nghĩa: Vd lớn có nghĩa là thuốc đó có khả năng phân bố cao trong các tổ chức hoặc tập trung ở các tổ chức đặc biệt.

+ Thuốc có kích thước phân tử lớn, gắn protein => Tập trung trong huyết tương, Vd < 4L.

+ Thuốc có kích thước phân tử nhỏ, tan/nước => Tập trung ở dịch kẽ và huyết tương, 4 < Vd < 14L.

+ Thuốc thân lipid => Tập trung trong nội bào, Vd > 14L.

+ Thuốc rất thân lipid => Tập trung trong tế bào mỡ, Vd > 28L.

+ Thuốc phân bố khắp cơ thể, Vd > 42L.